



## Age-dependent dynamic electrophysiological field potential behavior of atrioventricular node during experimental AF in rabbit

Vahid Khor<sup>1</sup>, Saeed Saleki<sup>1</sup>, Aref Salehi<sup>1</sup>, Ali-mohammad Alizadeh<sup>2</sup>, Mona pourabouk<sup>1</sup>, Fakhri Badaghabadi<sup>1</sup>, Shima Changizi<sup>3</sup>, Mohsen Nayeypour<sup>4\*</sup>

1. Golestan Cardiovascular Research Center, Golestan University of Medical Sciences, Gorgan, Iran

2. Cancer Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Social Insurance Deputy of treatment Golestan, Gorgan, Iran

4. Dept. Pharmacology, Faculty of Pharmacy, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Received: 22 May 2010

Accepted: 24 July 2010

### Abstract

**Introduction:** Electrophysiological studies have demonstrated a relationship between aging and atrioventricular (AV) nodal conduction and refractoriness. The aim of the present study was to determine the effects of nodal aging on dynamic AV nodal field potential recording during atrial fibrillation (AF) in rabbit.

**Methods:** Two groups of male New Zealand rabbits (neonatal 2-week-olds and adult 12-week-olds, n=14 each group) were used in this study. Field potential recordings were executed by silver electrodes with a diameter of 100  $\mu$ M. Pre-defined stimulation protocols of AF, zone of concealment (ZOC) and concealed conduction for determination of the electrophysiological properties of the AV-node were separately applied in each group.

**Results:** Results of the study showed that mean ventricular rate (HH) during atrial fibrillation was smaller in the neonatal compared to the adult group ( $229.1 \pm 8.3$  versus  $198.6 \pm 13.1$  msec, respectively). Also ventricular distribution conduction pattern showed two peaks in the adult and one peak in the neonatal group. Analyzing the zone of concealment in different rates and after concealed beat indicated that the zone of concealment in neonates were significantly smaller compared with adult rabbits and increasing zone of concealment, which is accompanied with increasing ventricular rate is abrogated in the neonatal group ( $5 \pm 3.3$ ,  $12.2 \pm 6.3$  msec).

**Conclusion:** The results of this study showed that the electrophysiological protective dynamic behavior of the AV node during atrial fibrillation is smaller in neonates compared to adults. Narrower zone of concealment, abrogation rate dependent trend of the zone of concealment and shorter nodal refractoriness can account for the specific nodal electrophysiological properties of neonatal rabbits.

**Key words:** Age, AV node, Atrial Fibrillation (AF), Zone of Concealment (ZOC)

\*Corresponding author e-mail: vaph99@yahoo.com

Available online at: www.phypha.ir/ppj

## رفتار دینامیک الکتروفیزیولوژیک وابسته به سن پتانسیل میدانی گره دهلیزی بطنی در طول فیبریلاسیون دهلیزی آزمایشگاهی در خرگوش

وحید خوری<sup>۱</sup>، سعید سالکی<sup>۲</sup>، عارف صالحی<sup>۳</sup>، علی محمد علیزاده<sup>۴</sup>، منا پورابوک<sup>۵</sup>، فخری بذاغ آبادی<sup>۶</sup>، شیما چنگیزی<sup>۴</sup>، محسن نایب پور<sup>۵\*</sup>

۱. مرکز تحقیقات قلب و عروق گلستان، دانشکده پزشکی فلسفی، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان

۲. مرکز تحقیقات قلب و عروق گلستان، دانشگاه علوم پزشکی گلستان، گرگان

۳. مرکز تحقیقات کانسر، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

۴. معاونت درمان سازمان تامین اجتماعی، بیمارستان حکیم جرجانی گلستان، گرگان

۵. گروه فارماکولوژی دانشکده داروسازی تهران، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران

پذیرش: ۲ مرداد ۸۹

دریافت: ۱ خرداد ۸۹

### چکیده

**مقدمه:** مطالعات الکتروفیزیولوژیک ارتباط بین مراحل پیری و خواص هدایتی و تحریک ناپذیری گره ای را نشان داده اند هدف از مطالعه حاضر مشخص شدن اثرات پیری گره ای بر رفتار دینامیک ثبت پتانسیل میدانی گره دهلیزی بطنی در زمان فیبریلاسیون دهلیزی در خرگوش می باشد.

**روش ها:** خرگوش های نر نیوزلندی در دو گروه (نوزاد ۲ هفته و بالغ ۱۲ هفته) طبقه بندی شدند (N=۱۴). ثبت خارج سلولی پتانسیل میدانی با استفاده از الکترودهای نقره انجام شد. پروتکل های تحریکی از پیش تعریف شده (فیبریلاسیون دهلیزی و ناحیه پنهان و هدایت پنهان) جهت تعیین خواص الکتروفیزیولوژیک گره بکاربرده شدند. تمام نتایج به صورت میانگین  $\pm$  خطای استاندارد گزارش شده است.

**یافته ها:** نتایج تحقیق بیانگر کاهش میانگین ضربان های بطنی در زمان فیبریلاسیون دهلیزی در گروه نوزاد می باشد ( $198/6 \pm 13/1$  -  $229/1 \pm 8/3$  میلی ثانیه) همچنین توزیع منحني هدایت بطنی بیانگر یک توزیع دو قله ای در گروه نوزاد و توزیع تک قله ای در گروه بالغ می باشد. اندازه گیری ناحیه پنهان در سرعت های متفاوت بیانگر کاهش معنی دار ناحیه پنهان در گروه نوزاد نسبت به گروه بالغ بوده و افزایش ناحیه پنهان همزمان با افزایش سرعت ضربان های بطنی در گروه نوزاد از بین می رود ( $5 \pm 3/3$  -  $12/2 \pm 6/3$  میلی ثانیه).

**نتیجه گیری:** نتایج این تحقیق نشان داده است که رفتار دینامیک الکتروفیزیولوژیک حفاظتی گره دهلیزی بطنی در زمان فیبریلاسیون دهلیزی در خرگوشهای نوزاد کمتر از خرگوشهای بالغ می باشد که علت آن می تواند تغییر در ناحیه پنهان و تحریک ناپذیری باشد.

**واژه های کلیدی:** سن، گره دهلیزی بطنی، فیبریلاسیون دهلیزی، ناحیه پنهان

### مقدمه

های گزارش شده در بیماری های قلبی مسئول یک سوم بیماران بستری به علت اختلالات ریتم قلبی می باشد. در اتحادیه اروپا ۴/۵ میلیون بیمار از فیبریلاسیون دهلیزی مداوم و حمله ای رنج می برند [۱۳]. تغییرات تکاملی در شیوع فیبریلاسیون دهلیزی در مطالعات متعدد نشان داده شده است

فیبریلاسیون دهلیزی به عنوان یکی از شایع ترین آریتمی -

vaph99@yahoo.com

www.phypha.ir/ppj

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

وبگاه مجله:

[۱۶]. تغییرات تکاملی واضحی در شیوع آریتمی چرخشی گره-ای (AVNRT) دیده می شود، با آنکه این آریتمی به عنوان مهمترین علت آریتمی های حمله ای فوق بطنی (SVT) در بزرگسالان محسوب می شود (۸۰ درصد) در سنین کودکی تنها مسبب ۱۳ تا ۱۶ درصد آریتمی های حمله ای و همچنین در سنین زیر دو سال شیوع آن بسیار نادر می باشد [۹]. تمامی این یافته ها بیانگر تغییرات وابسته به سن در بیماری زایی آریتمی های فیبریلاسیون دهلیزی و تاکی آریتمی های حمله ای فوق بطنی است. وجود مسیرهای دوگانه در گره دهلیزی بطنی به عنوان مهمترین مکانیسم ایجاد آریتمی های چرخشی گره ای و کنترل ضربانات بطنها در طی فیبریلاسیون دهلیزی یک روند وابسته به سن را نشان می دهد [۱۸] این تغییرات وابسته به سن در خواص هدایتی و تحریک ناپذیری گره ای و همین طور در مورفولوژی مسیرهای آهسته و سریع در مطالعات متعدد نشان داده شده است به صورتیکه فاصله بین دو مسیر آهسته و سریع با افزایش سن افزایش و همچنین طول مسیر آهسته در افراد بالغ بزرگتر از کودکان است [۲۰، ۱۸]. یافته های متناقضی در رابطه با تغییرات الکتروفیزیولوژیک مسیر های دو گانه گره دهلیزی بطنی با افزایش سن وجود دارد. در مطالعه ی آقای کوهن و همکارانش بیان شده است که مسیر های دوگانه گره ای در جوانان بدون تاکی کاردی فوق بطنی به طور بارزی بیشتر از کودکان است. مطالعه ای که در بالغین با تاکی کاردی چرخشی گره ای صورت گرفت، تغییرات وابسته به سن بارزی را در خصوصیات الکتروفیزیولوژیک مسیر های دو گانه گره ای نشان داده اند به صورتیکه زمان تحریک نا پذیری گره ای و دهلیزی در کودکان کمتر از جوانان بدست آمد [۷].

تغییرات تکاملی در منحنی ریکاوری گره ای به علت تغییر در خواص هدایتی گره و خواص تحریک ناپذیری گره ای در سنین مختلف نشان داده شده است [۱۴]. این تغییرات منجر به تغییر شیوع رخداد مسیرهای دوگانه در کودکان و بالغین می شود در حالیکه در مطالعات مختلف سعی بر این بود که ارتباط بین مسیرهای دوگانه و توضیح تغییرات وابسته به سن در آریتمی های چرخشی گره ای در کودکان مشخص شود ولی یافته های متناقضی در این ارتباط پیدا گردید [۱۸، ۸، ۷]. در تعدادی از مطالعات با افزایش سن وقوع رخداد مسیرهای دوگانه کاهش یافت در حالیکه در سایرین یک افزایش وابسته

به سن گزارش شد [۸، ۷]. تمامی این یافته ها بر این نکته تاکید دارند که تغییرات تکاملی در شیوع آریتمی های حمله ای فوق بطنی و چرخشی گره ای و فیبریلاسیون دهلیزی می تواند به علت تغییر در خواص مورفولوژیک و الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی-بطنی و دهلیزها به وقوع پیوندد، ولی همچنین تغییرات تکاملی در مسیرهای آهسته و سریع در ارتباط با مکانیسم های دفاعی گره دهلیزی بطنی و همچنین ارتباط بین تداخل الکتروفیزیولوژیک دو مسیر آهسته و سریع در تنظیم سرعت بطنها در زمان آریتمی در کمتر مطالعه ای مورد بررسی قرار گرفته است. تحقیقات قبلی ما نشان داد که در خرگوشهای بالغ نسبت به نوزاد تغییرات تکاملی به صورت افزایش زمان هدایت، تحریک ناپذیری گره ای و افزایش رخداد مسیرهای دوگانه در یک روند وابسته به سرعت دیده می شود. این در حالی بود که ضربانات نابجای بطنی در هردو گروه سنی تقریباً یکسان بود [۱۱]. جواب بطنی نامنظم در طی فیبریلاسیون دهلیزی تحت تاثیر روند تکاملی تغییر پارامترهای الکتروفیزیولوژیک ذاتی گره قرار دارد ولی نحوه ارتباط بین سن و مکانیسم های دفاعی گره کمتر مطالعه شده است [۳]. بنابراین تحقیق حاضر با توجه به اهمیت مکانیسم های دفاعی گره ای در زمان فیبریلاسیون دهلیزی و نقش تغییرات الکتروفیزیولوژیک وابسته به سن در تغییر شیوع آریتمی های چرخشی گره ای و فوق بطنی با هدف تعیین نقش محافظتی گره دهلیزی بطنی در خرگوشهای نوزاد و بالغ در مدل فیبریلاسیون دهلیزی شبیه سازی شده آزمایشگاهی خرگوش طراحی گردید.

## مواد و روشها

مطالعه فوق از نوع تجربی (Experimental) و بصورت مطالعه مورد و شاهدی بود. که کلیه اصول اخلاقی مطابق با اصول کار با حیوانات آزمایشگاهی مصوب دانشگاه علوم پزشکی گلستان انجام گرفت. در آزمایشهای انجام شده از خرگوشهای نر نژاد نیوزلندی انیستیتو پاستور ایران در محدوده وزنی ۲۰۰۰ تا ۲۲۰۰ گرم و سن: ۱۲ هفته (بالغ) و خرگوشهای درمحدوده وزنی بین ۸۰ تا ۱۲۰ گرم سن: ۲ هفته (نوزاد) حداقل ۱۴ نمونه در دو گروه هفت تایی استفاده شد. چرخه نور،

۱۲ ساعت تاریکی و روشنایی و دسترسی آزاد به آب و غذای پلیت (خوراک دام پارس) جهت نگهداری حیوانات رعایت شد. کلیه نمونه ها قبل از اجرای آزمایش با هیپارین ( $200 \text{ IU/kg}$ ) و پنتوباریتال سدیم ( $35 \text{ mg/kg/IV}$ ) پیش درمانی شدند سپس بعد از بیهوشی و باز کردن قفسه سینه، قلب جدا شده و گستره بافتی شامل دهلیز راست، نواحی گره دهلیزی-بطنی و سپتوم بین بطنی را از آن جدا کرده و به کمک سوزنهایی بر روی یک توری داخل محلول کربس هنسلیت در مدار داخلی ثابت و توسط آن به طور پیوسته با سرعت ۲۰۰ میلی لیتر در دقیقه تغذیه نمودیم سپس توسط الکتروتود تک قطبی نقره با قطر ۱۰۰ میکرومتر از نواحی مختلف گره سینوسی دهلیزی ثبت گرفته شد. سیگنالهای گرفته شده به صورت چند فازی با استفاده از دامنه فیلتر بین ۳۰۰ و ۱۰۰۰۰ هرتز ثبت گردید. تشخیص سیگنال هیس و نواحی مختلف دهلیزی با استفاده از شاخص های آناتومیک، الکتروفیزیولوژیک (آمپلی تود سیگنال، طول دوره سیگنال و شیب فاز دپولاریزاسیون و رپولاریزاسیون و رفتار دینامیک سیگنال بعد از ضربانات تحریکی) انجام شد. سرعت ضربانات پایه قلب با استفاده از اندازه گیری فاصله بین دو ثبت متوالی از گره سینوسی دهلیزی مشخص شده و با کمک الکتروتود تحریکی که در حاشیه گره سینوسی دهلیزی در دهلیز راست قرار گرفت، قلب را با سرعتی بالاتر از سرعت پایه ضربانات قلب تحریک نموده و پروتکل های تحریکی اجرا گردید. محلول کربس هنسلیت اکسیژنه شده توسط اکسیژن (۹۵٪) و دی اکسید کربن (۵٪) با درجه حرارت  $37 \pm 0.1$  درجه سانتیگراد و  $0.1 \pm \text{pH} = 7.4$  با حجم ۶ لیتر در یک مدار بسته توسط پمپ پرستالتیک بطور پیوسته بافت را تغذیه می کرد. محتوای محلول کربس هنسلیت بر حسب میلی مولار شامل سدیم کلراید (۱۲۸)، پتاسیم کلراید (۴/۷)، کلسیم کلراید (۱/۷)، منیزیم کلراید (۱)، سدیم بیکربنات (۲۵)، سدیم هیدروژن فسفات (۰/۷)، و دکستروز (۱۱/۱) بدون آب (Fluka) بود که تماماً از شرکت Sigma تهیه شدند.

جهت بدست آوردن و آنالیز داده ها از کامپیوتر و نرم افزار استفاده می شود و سوگرایی محقق (Bias) در جمع آوری داده ها به دلیل استفاده از نرم افزار در جمع آوری داده ها وجود ندارد.

ایزار مورد استفاده شامل آمپلی فایر ۶ کاناله World Precision Instruments (W.P.I)، دستگاه آب مقطر دوبار تقطیر (water safe)، ایزولاتور و واحد ثابت نگهدارنده ولتاژ World Precision Instruments (W.P.I)، پمپ پرستالتیک (Gambro)، برد A/D هشت کاناله با فرکانس نمونه برداری 5KHz، الکتروتود از جنس نقره با پوشش تفلون با ضخامت ۰/۲۵ میلی متر، ترموستات برای تنظیم درجه حرارت مدار داخلی با دقت ۰/۵  $\pm$  درجه سانتیگراد (Rayan teb)، ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۱  $\pm$  میلی گرم (Shimadzo)، ترازو با دقت ۰/۱  $\pm$  میلی گرم (Sartorius)، کامپیوتر پنتیوم 4 IBM Compatible بود.

مفاهیم پایه در مقالات چاپ شده گذشته به تفصیل شرح داده شده [۱۷] که به طور کلی عبارتند از:

BCL (Basic cycle length) شاخص و نکباز (WBCL): بنا به تعریف به بلوک درجه سوم دهلیزی-گره ای ناشی از افزایش در سرعت تحریک دهلیزها اطلاق شده و شروع بلوک به عنوان زمان و نکباز ثبت می شود.

پروتکل ریکاوری (Recovery): در طی این پروتکل بعد از ۱۰ تحریک پایه یک تحریک نارس به بافت اعمال شده و پاسخ آخرین تحریک پایه نسبت به تحریک تأخیری - به صورت فاصله A2H2 (زمان هدایت) در برابر A1A2 (زمان ریکاوری) رسم می شود.

زمان تحریک ناپذیری موثر گره ای و فیبریلاسیون دهلیزی (ERP): عبارت است از طولانی ترین فاصله دو ثبت متوالی از دهلیزها (A1A2) قبل بلوک دهلیزی - گره ای در پروتکل ریکاوری و فیبریلاسیون دهلیزی.

زمان تحریک ناپذیری کارکردی گره ای و فیبریلاسیون دهلیزی (FRP): عبارت است از کوتاه ترین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس (H1H2) که در طی پروتکل ریکاوری و فیبریلاسیون دهلیزی.

فیبریلاسیون دهلیزی (AF): از پروتکل تحریک تصادفی با سرعت بالا جهت ایجاد فیبریلاسیون دهلیزی توسط رایانه استفاده شد. حداقل و حداکثر فاصله بین تحریکات ۷۵ تا ۱۲۵ میلی ثانیه و کل زمان اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی ۱۵۰۰ ضربه که حدود ۵ دقیقه می باشد (شکل ۱). جهت اطمینان از صحت ایجاد آریتمی فاصله بین ضربانات و فاصله

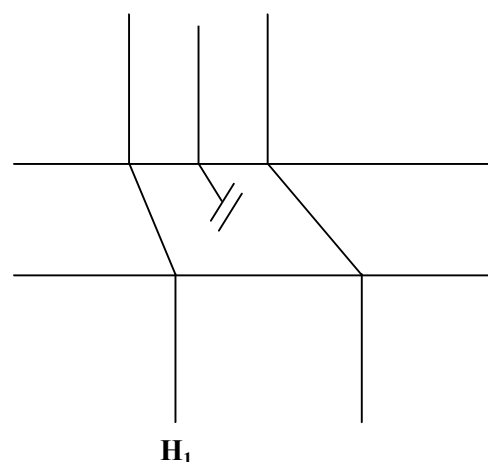
و کلیه آزمون ها به صورت دو طرفه ارزیابی گردید. نرم افزار استفاده شده جهت تستهای آماری Graph pad prism 5 بود. کلیه داده ها به صورت  $\text{Mean} \pm \text{SE}$  گزارش شد.

## یافته ها

نتایج این تحقیق نشان داد که خواص پایه الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی بطنی شامل زمان هدایت، تحریک ناپذیری و زمان ونکباخ در گروه نوزاد سریعتر از گروه بالغ است به عنوان مثال میانگین زمان هدایت حداقل از  $2/5 \pm$  ۵۲ در گروه بالغ به  $1/8 \pm 49$  میلی ثانیه در گروه نوزاد کاهش، زمان هدایت حداکثر از  $18/7 \pm 164/9$  در گروه بالغ به  $6/1 \pm 111/7$  میلی ثانیه در گروه نوزاد کاهش معنی دار یافت ( $P < 0/05$ )، زمان هدایت گره ای در گروه نوزاد  $49 \pm 1/8$  بوده و در گروه بالغ به  $52 \pm 2/5$  می رسد. زمان تحریک ناپذیری موثر (از  $93/1 \pm 7$  در گروه بالغ به  $86/6 \pm 7/1$  میلی ثانیه در گروه نوزاد) و زمان تحریک ناپذیری کارکردی از  $156/4 \pm 2/8$  در گروه نوزاد به  $129/7 \pm 5$  میلی ثانیه در گروه نوزاد کاهش معنی داری یافت ( $P < 0/05$ ). همچنین در تعداد بیشتری از نمونه های گروه بالغ فاصله بین هدایت در مسیر آهسته و سریع در منحنی ریکاوری، فاصله بین قسمت صاف و با شیب تند منحنی ریکاوری (Gap) نسبت به گروه نوزاد دیده شد. (۴۰ درصد در گروه نوزاد و ۸۲ درصد در گروه بالغ). زمان ونکباخ به عنوان شاخص تحریک ناپذیری گره ای بین دو گروه تفاوت معنی دار داشت (از  $146/9 \pm 2/6$  در گروه بالغ به  $5 \pm 129/7$  میلی ثانیه در گروه نوزاد). مطابق (شکل ۱) اجرای پروتکل شبیه سازی شده فیبریلاسیون دهلیزی توسط نرم افزار AV-node pack نشان می دهد که شاخص های الکتروفیزیولوژیک گره در طول فیبریلاسیون دهلیزی در دو گروه نوزاد و بالغ با یکدیگر متفاوت بوده به طوریکه میانگین دو ثبت متوالی از دسته هیس تعداد بیت های پنهان و زمان تحریک ناپذیری موثر و کارکردی در طی فیبریلاسیون دهلیزی در گروه نوزاد مطابق (جدول ۱) کمتر از گروه بالغ می باشد. همچنین الگوی الکتروفیزیولوژیک منحنی پراکندگی ثبت های متوالی از دسته هیس (۳ و ۲) در گروه نوزاد و بالغ بیانگر دو الگوی کاملاً متفاوت بوده به طوریکه در گروه بالغ الگوهای

بین دو ثبت متوالی از دسته هیس در دو پروتکل جداگانه و پشت سرهم اندازه گیری شد که تفاوت بین دو پروتکل تحریکی اجرا شده نباید بیش از ۳ میلی ثانیه باشد.

ناحیه پنهان (Zone of Concealment): این پروتکل به دو طریق اندازه گیری می شود: ۱) با استفاده از پروتکل ضربه پنهان در طول اجرای پروتکل ریکاوری بصورت تفاضل بین زمان تحریک ناپذیری گره ای (AH) و دهلیزی (AA) مشخص گردید.



A1: آخرین ضربه پایه

A0: ضربه پنهان

A2: ضربه آزمایشی

سپس منحنی پنهان از طریق رسم هدایت گره ای ضربه بعد از بیت پنهان (A2H2) در مقابل ریکاوری ضربه قبل از ضربه پنهان (A1A2) رسم شد.

۲) استفاده از سرعت های مختلف در پروتکل هدایت پنهان: اثرات ضربانات شرطی بر روی ناحیه پنهان توسط یک پروتکل جداگانه به این ترتیب بررسی شد که پروتکل ریکاوری به چند سرعت پایه متفاوت انجام شد و در هر بار ناحیه پنهان از طریق تفاضل بین زمان تحریک ناپذیری دهلیزی و زمان تحریک ناپذیری گره ای مشخص گردید.

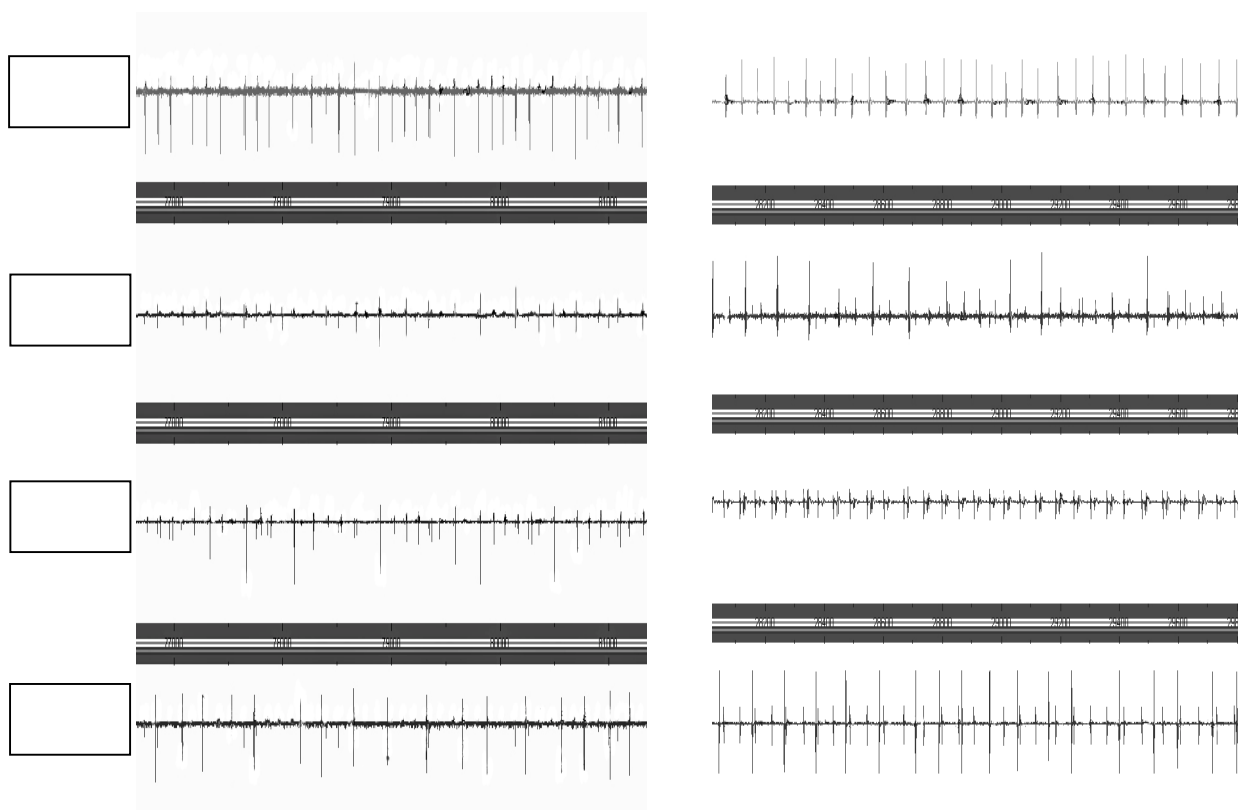
مقایسه بین میانگین دو گروه در ارتباط با یک شاخص با تست غیر جفتی Paired t-test two-tail p value انجام شد و مقایسه بین دو گروه در ارتباط با چند شاخص با تست آنالیز واریانس دوطرفه انجام گرفت.  $P < 0.05$  به عنوان حد معنی دار

**جدول ۱-** مقایسه پارامترهای الکتروفیزیولوژیک گره دهلیزی بطنی در طول پروتکل آزمایشگاهی فیبریلاسیون دهلیزی در خرگوشهای نوزاد و بالغ (N= ۷)

پارامترهای فیبریلاسیون دهلیزی (میلی ثانیه)	گروه نوزاد (کنترل)	گروه بالغ (کنترل)
میانگین دو ثبت متوالی از هیس	۱۹۸/۶±۱۳/۱	۲۲۹/۱±۸/۳*
تعداد ضربانات پنهان	۶۲۴/۷±۶۷	۶۸۶/۵±۴۴
حداکثر فاصله دو ثبت متوالی از هیس	۴۵۹/۵±۳۴/۶	۴۸۱/۵±۲۱
زمان تحریک ناپذیری موثر	۷۸±۱/۲	۷۲/۵±۲/۳*
زمان تحریک ناپذیری کارکردی	۱۱۶/۹±۴/۹	۱۳۹/۵±۶/۷*

در مقایسه با کنترل  $P < 0.05$

### Adult



**شکل ۱-** نمونه ای ثبت سیگنالهای تک فازي در حین اجرای پروتکل آزمایشگاهی فیبریلاسیون دهلیزی در یک نمونه از خرگوشهای نوزاد و بالغ.

افزایش فاصله بین دو ثبت متوالی (HH) در خرگوشهای بالغ نسبت به خرگوشهای نوزاد دیده می شود.

SAN: ثبت ارگه سینوسی دهلیزی

CT: ثبت از کریستاترینالیس (ورودی مسیر آهسته)

IAS: ثبت از سیتوم بین دهلیزی (ورودی مسیر سریع)

HIS: ثبت از دسته هیس

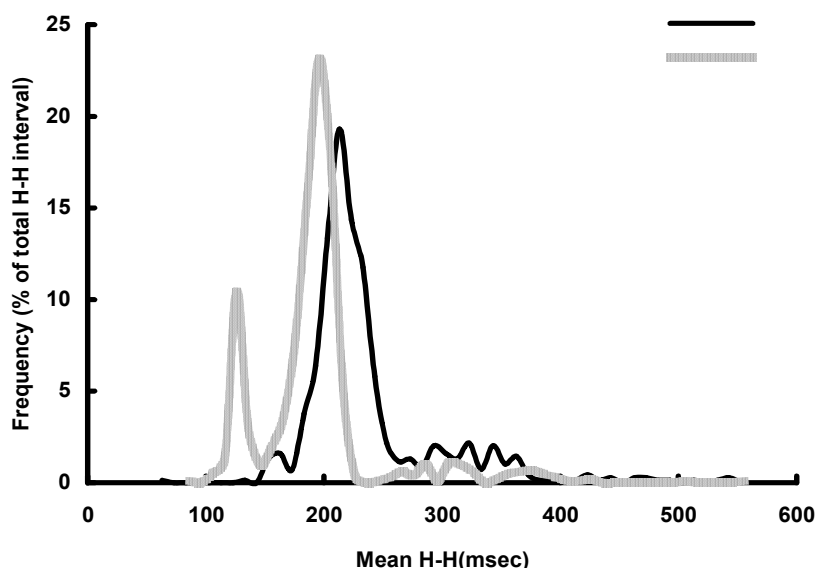
متفاوت دوقله ای و تک قله ای دیده شد و الگوی دوقله ای به صورت کاملاً پیوسته بود در حالیکه در گروه نوزاد توزیع دو قله ای عمدتاً به صورت دو قله از هم جدا بود که در اکثر اوقات قله اول کوچکتر بوده و همچنین یک انتقال به سمت چپ در این گروه دیده می شد که بیانگر کوچک بودن فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس می باشد (شکل ۲).

همچنین تعداد ضربانات پنهان در طول فیبریلاسیون دهلیزی در گروه نوزاد کمتر از گروه بالغ می باشد (جدول ۱ و شکل ۳). همانطور که در شکل ۴ و ۵ مشاهده می شود اجرای پروتکل های هدایت پنهان و ضربه پنهان در گروه نوزاد و بالغ رفتار متفاوتی را نشان میدهد بصورتیکه ناحیه پنهان در سرعت های پایه ضربانات قلب در گروه نوزاد کمتر از گروه بالغ بوده (شکل ۴) و همچنین افزایش در ناحیه پنهان که یک پارامتر

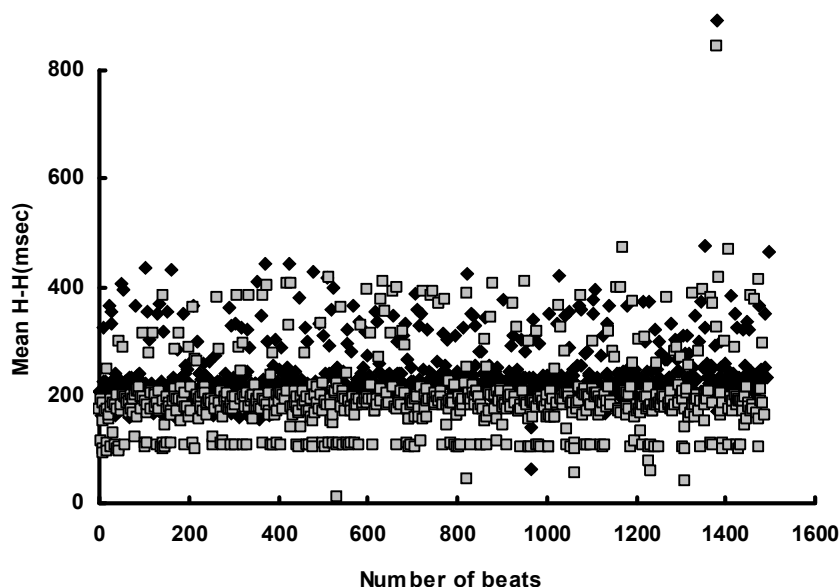
## بحث

فیزیولوژیک می باشد در گروه نوزاد از بین می‌رود. اجرای پروتکل هدایت پنهان در گروه نوزاد و بالغ مطابق (شکل ۵) بیانگر الگوی یکسان بوده در حالیکه ناحیه پنهان به صورت غیر معنی دار در گروه نوزاد نسبت به گروه بالغ کمتر می باشد.

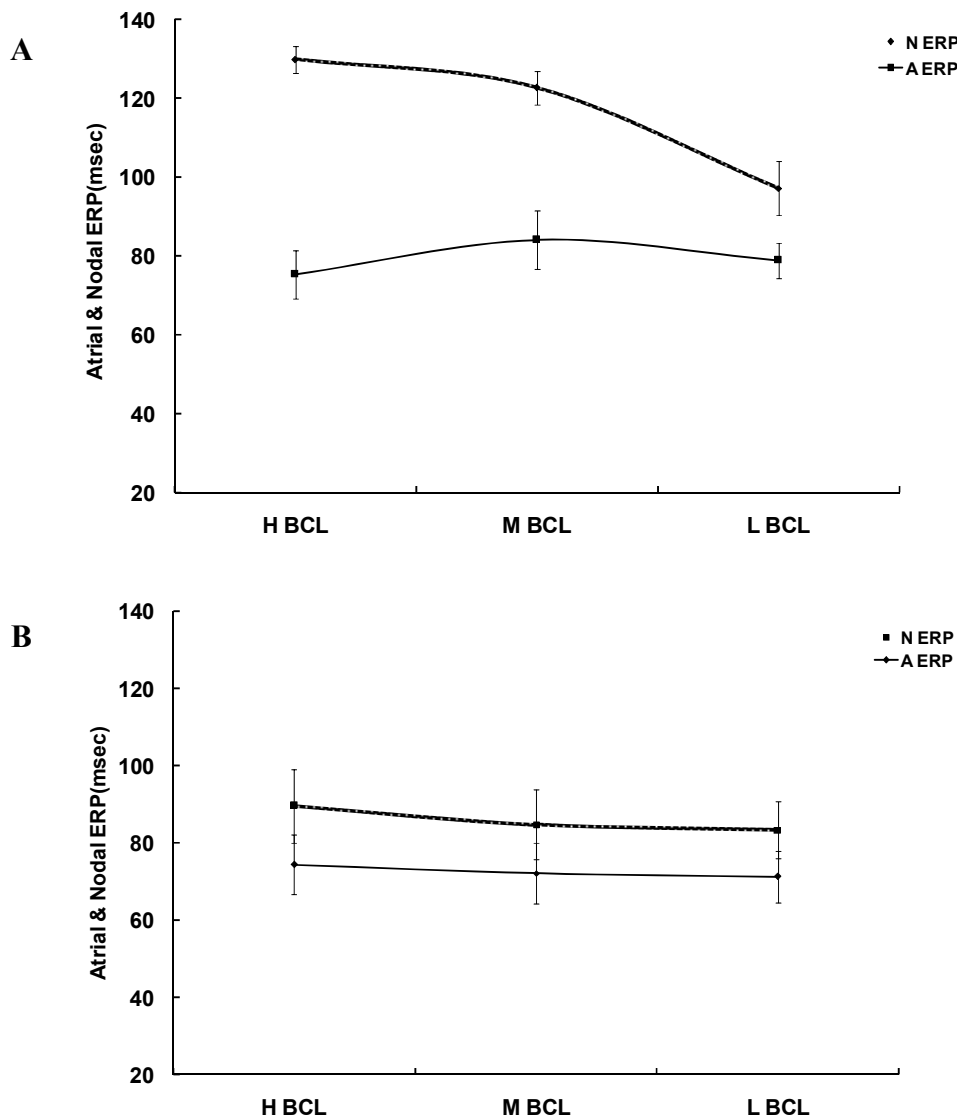
در مطالعات متعددی به شیوع وابسته به سن تاکی آریتمی - های چرخشی گره ای و آریتمی WPW اشاره شده است



**شکل ۲-** منحنی درصد پراکندگی ثبت های متوالی از دسته هیس در دو گروه خرگوشهای نوزاد و بالغ در یک نمونه فیبریلاسیون دهلیزی شبیه سازی شده آزمایشگاهی. همانطور که در شکل مشخص است الگوی متفاوت توزیع پراکندگی هدایت دسته هیس در خرگوشهای نوزاد و بالغ و همچنین انتقال به سمت چپ منحنی خرگوشهای نوزاد دیده می شود.  
Mean H-H (msec): میانگین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس  
Frequency (% of total HH interval): درصد فراوانی



**شکل ۳-** منحنی الگوی پراکندگی ثبت های متوالی از دسته هیس در یک نمونه از فیبریلاسیون دهلیزی اجرا شده . همانطور که در شکل دیده می شود در خرگوشهای نوزاد میانگین کوتاهتری نسبت به خرگوشهای بالغ دیده می شود.  
Mean H-H: میانگین فاصله دو ثبت متوالی از دسته هیس  
Number of beats: تعداد بیت ها در طول اجرای پروتکل فیبریلاسیون دهلیزی

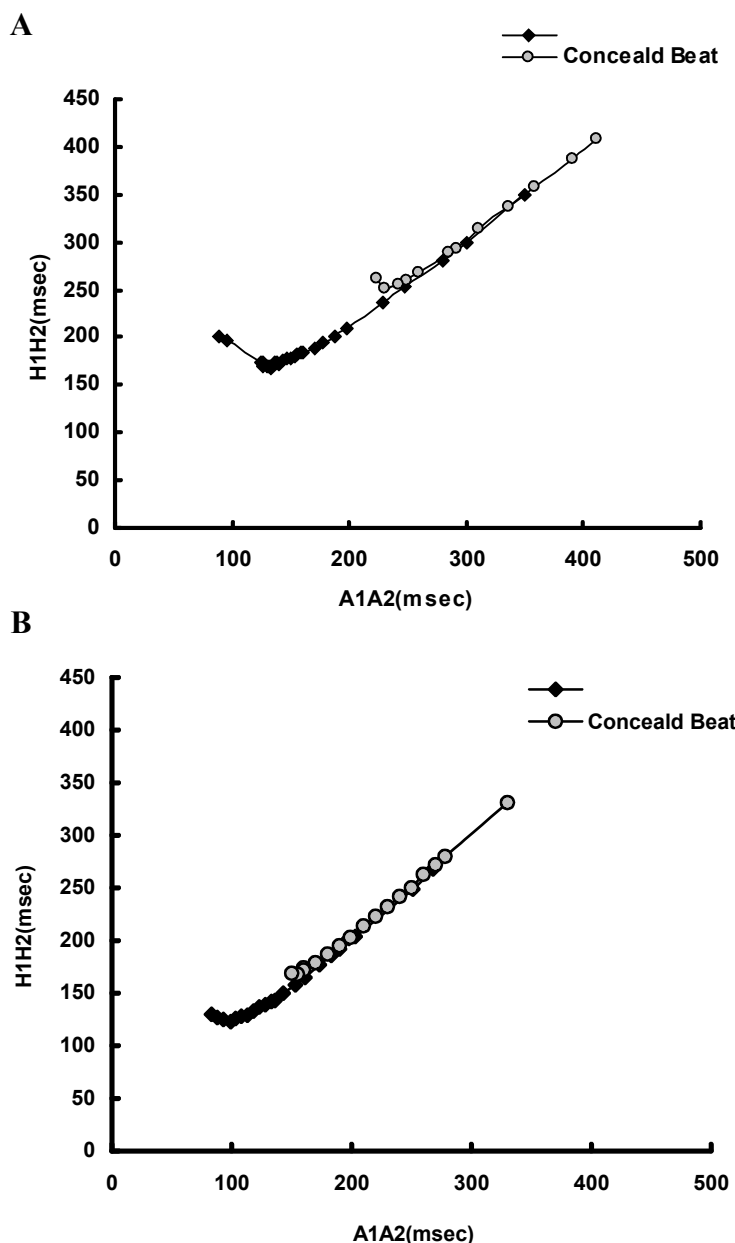


**شکل ۴- اثرات سن بر روی منحنی هدایت پنهان در گروه بالغ و نوزاد در سرعت های مختلف.** شکل A: گروه بالغ شکل B: گروه نوزاد  
 Atrial ERP: تحریک ناپذیری دهلیزی N=7  
 Nodal ERP: تحریک ناپذیری نود  
 LBCL: ضربانات پایه قلب در سرعت های بالا  
 MBCL: ضربانات پایه قلب در سرعت های متوسط  
 HBCL: ضربانات پایه قلب در سرعت های پایین

منشاء این رفتار متفاوت می تواند مربوط به تغییر خواص الکتروفیزیولوژیک مسیر آهسته و سریع باشد که سبب کاهش ناحیه پنهان، زمان تحریک ناپذیری گره ای و زمان هدایت در خرگوش های نوزاد نسبت به بالغ می گردد. در مطالعات مختلف بالینی و آزمایشگاهی به تفاوت وابسته به سن زمان هدایت تحریک ناپذیری گره ای در سنین نوزادی و بلوغ اشاره شده است [۴،۷،۱۸]. علت این تغییرات تکاملی می تواند مکانیسم های متفاوتی مانند تغییرات الکتروفیزیولوژیک و آناتومیک در مسیرهای آهسته و سریع، تغییر فعالیت سیستم اتونوم و

[۴،۱۸،۱۹] و مکانیسم آن را به علت رفتار متفاوت الکتروفیزیولوژیک وابسته به سن مسیر آهسته و سریع می دانند ولی در مطالعه حاضر تداخل بین دو مسیر آهسته و سریع گره در تعیین ضربانات بطنها در زمان فیبریلاسیون دهلیزی در سنین نوزادی و بلوغ مورد بررسی قرار گرفته است. بطور کلی نتایج این تحقیق نشان میدهد که رفتار محافظتی گره دهلیزی بطنی تحت تاثیر سن قرار گرفته بصورتیکه در سنین نوزادی در خرگوش مکانیسم های محافظتی گره در زمان فیبریلاسیون دهلیزی ضعیف تر از خرگوش های بالغ می باشد.





**شکل ۵-** نمونه ای از اجرای پروتکل تحریک ناپذیری گرهای وهدایت پنهان و مقایسه آن در گروه نوزاد و بالغ. همانطور که در شکل مشاهده می شود اجرای پروتکل ریکاوری در حضور ضربه پنهان سبب می شود که دامنه ناحیه پنهان به عنوان شاخص الکتروفیزیولوژی گره در خرگوشهای نوزاد نسبت به بالغ کاهش یابد.

شکل A: منحنی تحریک ناپذیری گره ای در خرگوش بالغ

شکل B: منحنی تحریک ناپذیری گره ای در خرگوش نوزاد

A1A2: زمان ریکاوری

H1H2: زمان هدایت گره ای

H1H2: زمان بین دو ثبت متوالی از هیس.

نتایج مطالعه حاضر آن بود که تغییرات تکاملی الکتروفیزیولوژیک در مسیر آهسته و سریع مسئول رفتار وابسته به سرعت گره می باشد. این تحقیق نشان داد که رفتار محافظتی گره دهلیزی بطنی در کاهش ضربانات بطنی و افزایش ضربانات پنهان در زمان فیبریلاسیون دهلیزی همزمان با افزایش سن، افزایش می یابد. این افزایش همزمان با افزایش

تغییرات ساختاری در بافت گره ای باشد [۲،۱۸،۲۰].

نتایج تحقیقات حاضر نشان داد که گره دهلیزی بطنی در یک روند وابسته به سن از سنین نوزادی تا بلوغ در خرگوش یک روند افزایش اثرات محافظتی را در خواص وابسته به سرعت در ارتباط با متغیرهای هدایت گره ای، تحریک ناپذیری گره ای و منحنی ریکاوری گره ای نشان می دهد. از دیگر

ناحیه پنهان و زمان تحریک ناپذیری گره ای می باشد. ضربانات نامنظم بطنی در طول فیبریلاسیون دهلیزی توسط گره دهلیزی بطنی با ۳ مکانیسم کنترل می شود: ۱- زمان تحریک ناپذیری گره ای ۲- اثرات ضربانات پنهان و ناحیه پنهان ۳- تقویت ضربانات همزمان یا پدیده Summation [۳]. تحقیق حاضر نشان داد که در خرگوشهای نوزاد ناحیه پنهان کمتر از خرگوشهای بالغ بوده و همچنین تعداد انقباضات بطنها در خرگوشهای نوزاد در طول یک فیبریلاسیون دهلیزی بیشتر از خرگوشهای بالغ می باشد. همچنین روند وابسته به سرعت افزایش ناحیه پنهان در خرگوشهای نوزاد از بین می رود. مکانیسم هدایت پنهان را در ارتباط با آهسته شدن نسبی کینتیک کانالهای کلسیم به علت دپولاریزاسیون خفیف ناشی از ضربه پنهان می دانند [۲۱]. همچنین گسترش ناحیه پنهان را عمدتاً در ارتباط با اختلاف بین زمان تحریک ناپذیری مسیراهسته و سریع در گره دهلیزی بطنی می دانند [۱۴]. سوزاندن مسیر آهسته و داروهای بلوکه کننده کانال کلسیم می توانند با افزایش زمان تحریک ناپذیری گره ای در مطالعات بالینی و تجربی سبب افزایش ناحیه پنهان شوند [۱۶، ۱۷]. بنابراین با توجه به آنکه مطالعات قبلی نشان داده اند که علت تفاوت در شیوع آریتمی های حمله ای فوق بطنی در سنین مختلف بستگی به تغییر در ساختار آناتومیک (کوچک بودن زائده خلفی سلولهای فشرده در سنین نوزادی) و نحوه تداخل بین مسیر آهسته و سریع دارد [۱۰، ۲۰]. استفاده از داروهای ضد آریتمی [۶] و سوزاندن مسیر آهسته در بالغین و نوزادان [۱۸] توانست از طریق الکتروفیزیولوژی تفاوت های ساختاری در دو مسیر را در یک روند وابسته به سن نشان دهد. سوزاندن موفقیت آمیز مسیر آهسته در کودکان سبب کاهش بیشتر زمان تحریک ناپذیری موثر مسیر سریع نسبت به بالغین گردید که مکانیسم این رفتار به علت نزدیک بودن دو مسیر، کوچک بودن اندازه قلب و تفاوت در چگالی رسپتورهای آدرنرژیک در نوزادان نسبت به بالغین می باشد [۱۸]. بنابراین حداقل قسمتی از اثرات دیده شده در خرگوشهای نوزاد در مطالعه حاضر می تواند به علت نزدیکی دو مسیراهسته و سریع و کوچک بودن اندازه مسیر آهسته و تاثیر آن در کاهش ناحیه پنهان و هدایت پنهان در زمان فیبریلاسیون دهلیزی باشد.

مطالعه حاضر نشان داد که مسیرهای دوگانه در خرگوشهای

نوزاد ۵۰ درصد کمتر از خرگوشهای بالغ دیده می شود نتیجه فوق در مطالعات حیوانی و انسانی قبلی نیز دیده شده است [۴، ۸، ۱۸] این نتیجه می تواند ارتباط ناقص بین مسیر آهسته و سریع را توجیه کند. همچنین زمان هدایت حداقل و حداکثر گره ای در خرگوشهای بالغ طولانی تر از خرگوشهای نوزاد است که می تواند به معنی طولانی شدن زمان هدایت به علت افزایش طول مسیراهسته و یا تغییر الکتروفیزیولوژیک در سلولهای گره دهلیزی بطنی به صورت افزایش کانکسین های سلولی و یا کاهش کینتیک فعال شدن کانالهای کلسیم باشد. نتایج مطالعه قبلی نشان داد که ثابت زمانی ریکاوری در خرگوشهای بالغ و نوزاد متفاوت است [۱۱] با توجه به آنکه این ثابت را در ارتباط با کینتیک کانالهای کلسیم می دانند [۱۲] تغییر در سرعت ضربانات بطنها در مسیر تکاملی می تواند به دلیل تغییر در تعداد و یا کینتیک کانالهای کلسیم و یا سایر کانالهای یونی در مسیر آهسته و سریع باشد. یکی از نکات جالب تحقیق حاضر آن است که علاوه بر کاهش ناحیه پنهان در خرگوش نوزاد رفتار دینامیک وابسته به سرعت ناحیه پنهان در خرگوشهای نوزاد از بین می رود (شکل ۴). این رفتار وابسته به سرعت می تواند نقش مهمی در مکانیسم دفاعی گره دهلیزی بطنی در زمان آریتمی های چرخشی گره ای و فیبریلاسیون دهلیزی ایفا کند بدین صورت که با افزایش سرعت ضربانات ناحیه پنهان افزایش پیدا کرده و توان محافظتی گره در کاهش ضربانات بطنها زیاده تر می شود. شاید بتوان شایع بودن آریتمی های چرخشی گره ای را در سنین نوزادی به علت از بین رفتن این خاصیت منحصربه فرد گره در زمان آریتمی دانست علت این رفتار ویژه را می توان به علت افزایش زمان تحریک ناپذیری دهلیزی در خرگوشهای نوزاد در سرعت های بالای تحریک و عدم افزایش زمان تحریک ناپذیری گره ای دانست. تحقیق حاضر برای اولین بار نشان داد که رفتار وابسته به سرعت محافظتی گره دهلیزی بطنی در زمان فیبریلاسیون دهلیزی که نقش تعیین کننده ای در تعداد ضربانات بطنها دارد در خرگوشهای نوزاد کمتر از خرگوشهای بالغ است. مکانیسم این رفتار را در سن بلوغ می توان به علت افزایش زمان تحریک ناپذیری گره ای، افزایش ناحیه پنهان در سرعت های مختلف و بعد از ضربه پنهان و تشدید روند وابسته به سرعت افزایش ناحیه پنهان در سرعت های مختلف تحریکات گره ای

## سپاسگزاری

از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی گلستان جهت تصویب و در اختیار گذاشتن اعتبار جهت انجام طرح و کارشناسان آزمایشگاه الکتروفیزیولوژی مرکز تحقیقات قلب و عروق گلستان جهت انجام آزمایشات تشکر و قدردانی می گردد.

دانست. علت تفاوت رفتار گره را میتوان به دلیل نحوه تداخل مسیراهسته و سریع، تغییرات آناتومیک در مسیر آهسته و یا تغییرات الکتروفیزیولوژیک در کانالهای یونی دانست. مطالعات بعدی با استفاده از ثبت های داخل سلولی جهت تعیین نقش کانالهای یونی در سنین نوزادی و بلوغ به صورت آزمایشگاهی و بالینی مورد نیاز می باشد.

## References

- [1] Aliot EM, Stevenson WG, Almendral-Garrote JM, Bogun F, Calkins CH, et al. EHRA/HRS Expert Consensus on Catheter Ablation of Ventricular Arrhythmias. *Heart Rhythm* 6 (2009) 886-933.
- [2] Blafox AD, Rhodes JF, Fishberger SB. Age related changes in dual AV nodal physiology. *Pacing Clin Electrophysiol* 23(2000) 477-80.
- [3] Blanck Z, Dhala AA, Sra J, Deshpande SS, Anderson AJ, Akhtar M, Jazayeri MR. Characterization of atrioventricular nodal behavior and ventricular response during atrial fibrillation before and after a selective slow-pathway ablation. *Circulation* 15; 91(1995) 1086-94.
- [4] Blurton DJ, Dubin AM, Chiesa NA, Van Hare GF, Collins KK. Characterizing dual atrioventricular nodal physiology in pediatric patients with atrioventricular nodal reentrant tachycardia. *J Cardiovasc Electrophysiol* 6 (2006) 638-44.
- [5] Brembilla-Perrot B, Burger G, Beurrier D, Houriez P, Nippert M, Miljoen H, Andronache M, Khaldi E, Popovic B, De La Chaise AT, Louis P. Influence of age on atrial fibrillation inducibility. *Pacing Clin Electrophysiol* 3 (2004) 287-92.
- [6] Case CL, Le FK, McKay CA, Gillette PC, Hewett KW. Developmental effects of d-sotalol on anterograde and retrograde atrioventricular conduction in the rabbit. *J Cardiovasc Electrophysiol* 5 (1996) 406-14.
- [7] Cohen MI, Wieand TS, Rhodes LA, Vetter VL. Electrophysiologic properties of the atrioventricular node in pediatric patients. *J Am Coll Cardiol* 2 (1997) 403-7.
- [8] D'Este D, Bertaglia E, Zanolico A, Reimers B, Pascotto P. Electrophysiological properties of the atrioventricular node and ageing: evidence of a lower incidence of dual nodal pathways in the elderly. *Europace* 3(2001) 216-20.
- [9] Drago F, Grutter G, Silvetti MS, De Santis A, Di Ciommo V. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in children. *Pediatr Cardiol* 4(2006) 454-9.
- [10] Inoue S, Becker AE. Koch's triangle sized up: anatomical landmarks in perspective of catheter ablation procedures. *Pacing Clin Electrophysiol* 8(1998) 1553-8.
- [11] Khor V, Nayeypour M, Pourabouk M, Niknam M, Badaghabadi F, Alizadeh AM. Developmental changes of basic and frequency-dependent properties of atrioventricular nodal conductive of isolated rabbit. *Physiol Pharmacol* (2010) In Press.
- [12] Kondratyev AA, Ponard JG, Munteanu A, Rohr S, Kucera JP. Dynamic changes of cardiac conduction during rapid pacing. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 4(2007) 1796-811.
- [13] Kostapanos MS, Liberopoulos EN, Goudevenos JA, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Do statins have an antiarrhythmic activity? *Cardiovasc Res* 1(2007) 10-20.
- [14] Kuo CT, Wu JM, Lin KH, Young ML. The effects of aging on AV nodal recovery properties. *Pacing Clin Electrophysiol* 2 (2001) 194-8.
- [15] Liu S, Olsson SB, Yang Y, Hertervig E, Kongstad O, Yuan S. Concealed conduction and dual pathway physiology of the atrioventricular node. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2 (2004) 144-9.
- [16] Nayeypour M, Jing W, Nattel S. Frequency-dependent effects of diltiazem on the atrioventricular node during experimental atrial fibrillation. *Circulation*; 2(1989) 380-9.
- [17] Nayeypour M, Naseri M, Khor V. Effects of ajmaline on rate-dependent atrioventricular node properties.

- [18] Potential role in experimental atrioventricular re-entrant tachycardia. *Eur J Pharmacol* 2(2001) 77-89.
- [19] Van Hare GF. Developmental aspects of atrioventricular node reentry tachycardia. *J Electrocardiol* 6(2008) 480-2.
- [20] Van Hare GF, Chiesa NA, Campbell RM, Kanter RJ, Cecchin F; Pediatric Electrophysiology Society. Atrioventricular nodal reentrant tachycardia in children: effect of slow pathway ablation on fast pathway function. *J Cardiovasc Electrophysiol* 3(2002) 203-9.
- [21] Waki K, Kim JS, Becker AE. Morphology of the human atrioventricular node is age dependent: a feature of potential clinical significance. *J Cardiovasc Electrophysiol* 10 (2000) 1144-51.
- [22] Xu B, Billette J, Lavallée M. Concealed conduction in nodal dual pathways: depressed conduction, prolonged refractoriness, or reset excitability cycle? *Heart Rhythm* 2(2006):212-21.